

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Periodontitis adalah proses inflamasi kronik, bersifat irreversible dari jaringan periodontium yang dimulai dari pembentukan plak biofilm yang menyebabkan hilangnya serat-serat kolagen, perlekatan pada permukaan akar gigi, migrasi apikal dari epitel kantung gusi, terbentuknya kantung gusi yang makin lama makin dalam dan terjadi resorpsi tulang alveolar. Pada keadaan lanjut yang lebih berat dapat menyebabkan rasa sakit dan tidak nyaman yang pada akhirnya dapat menyebabkan hilangnya gigi, berakibat pada kurang gangguan fungsi mengunyah (mastikasi).^{1,2,4}

Nyeri didefinisikan oleh *International Association for the Study of Pain* (IASP) sebagai suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial, atau dijelaskan dalam hal kerusakan tersebut. Rasa sakit adalah sinyal biologis yang tidak menyenangkan tetapi sangat penting sebagai peringatan bahaya. Persepsi nyeri pada manusia dipengaruhi oleh beberapa faktor perancu, seperti mood, cemas, dan perhatian, sehingga mempersulit pengukuran yang dapat diminimalisir pada hewan coba.^{57,58} Hanya ketidakmampuan berkomunikasi verbal pada binatang yang menjadi keterbatasan, sehingga pengukuran nyeri dilakukan dengan pemantauan perilaku setelah dilakukan perlakuan. Menilai nyeri pada tikus ada beberapa cara, salah satunya melalui grimace score yang dapat diukur melalui gimik.⁵⁹

Brain derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan neurotrophin yang tersebar luas di susunan saraf pusat. Brain derived neurotrophic factor memiliki beberapa fungsi, termasuk regulasi aksonal, pertumbuhan dendritik, berperan dalam pelepasan neurotransmitter, dan long term potentiation (LTP). Sebuah studi melaporkan bahwa peningkatan kadar serum BDNF berperan dalam mediasi disinhibisi pada eksitabilitas korteks motorik otak dan fungsi inhibisi pada jalur descending nyeri pada sindroma nyeri muskuloskeletal.^{48,50}

Gangguan kognitif dapat terjadi karena berbagai proses di otak, diantaranya: gangguan serebrovaskular, infeksi susunan saraf pusat, gangguan metabolik, maupun proses penuaan yang abnormal. Bukti klinis menunjukkan bahwa gangguan kognitif merupakan salah satu akibat dari nyeri kronik.⁵⁷

Dalam suatu proses periodontitis kronik dimana terjadi kerusakan pada jaringan sekitar periodontium dan alveolar yang dapat menyebabkan suatu proses inflamasi sistemik. Dari proses inflamasi sistemik ini dapat mengaktivasi mikroglia sehingga terjadi degenerasi neuron pyramidal CA 1 di hipokampus yang mempengaruhi fungsi kognitif terutama memori spasial.⁴⁰

Perkembangan penelitian pada manusia terkait hal ini masih sangat terbatas. Beberapa penelitian menghubungkan nyeri kronik dan kadar BDNF, ada juga mengenai nyeri kronik yang dinilai menggunakan kuesioner dihubungkan dengan fungsi kognitif pada orang lanjut usia. Sedangkan pada hewan coba penelitian ini lebih mungkin untuk dapat dilakukan. Pada hewan coba kita dapat melakukan berbagai hal untuk memicu terjadinya nyeri dan pada hewan coba juga kita dapat melihat histopatologi dari otak mengenai akibat dari nyeri kronik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan antara nyeri kronik dengan kadar BDNF, histopatologi hipokampus, dan memori spasial pada tikus dengan periodontitis.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan hubungan antara nyeri kronik dengan kadar BDNF, gambaran histopatologi hipokampus, dan memori spasial pada tikus dengan periodontitis.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Membuktikan perbedaan antara Kadar BDNF pada kelompok tikus tidak nyeri dan kelompok tikus nyeri kronik.
- b. Membuktikan perbedaan antara fungsi memori spasial pada kelompok tikus tidak nyeri dan kelompok tikus nyeri kronik.
- c. Membuktikan perbedaan antara skor histopatologis hipokampus pada kelompok tikus tidak nyeri dan kelompok tikus nyeri kronik.
- d. Membuktikan hubungan antara kadar BDNF dengan fungsi memori spasial pada kelompok tikus nyeri kronik.
- e. Membuktikan hubungan antara kadar BDNF dengan skor

histopatologi Hipokampus pada kelompok tikus nyeri kronik.

- f. Membuktikan hubungan antara histopatologi hipokampus dengan fungsi memori spasial pada kelompok tikus nyeri kronik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademis

Memberikan tambahan informasi mengenai kadar BDNF, histopatologi hipokampus, dan memori spasial terhadap nyeri kronik pada tikus dengan periodontitis.

1.4.2 Bidang Penelitian

Sebagai tambahan informasi untuk penelitian selanjutnya pada manusia khususnya mengenai gangguan nyeri akibat suatu proses inflamasi terhadap kadar BDNF dan memori spasial.

1.4.3 Bidang Pelayanan Kesehatan

- I. Memberikan tambahan informasi mengenai nyeri inflamasi akibat periodontitis
- II. Memberikan tambahan informasi untuk penelitian selanjutnya pada manusia mengenai nyeri kronik dengan kadar BDNF, histopatologi hipokampus, dan fungsi memori spasial .

1.5 Perbedaan Dengan Penelitian Lainnya

Tabel 1. Matriks penelitian HUBUNGAN BDNF DAN MEMORI SPASIAL PADA NYERI KRONIK

No	Peneliti dan Nama Jurnal	Judul Artikel	Metode	Kesimpulan
1	Natasha M. Sosanya, Thomas H. Garza, Winfred Stacey, Stephen L. Crimmins, Robert J. Christy and Bopaiah P. Cheppudira 2019	Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic intermittent stress-induced enhanced mechanical allodynia in a rat model of burn pain	Metode eksperimental pada 60 tikus jantan yang dibagi menjadi 2 kelompok menjadi kronik stress dan non stress. Kemudian dilakukan pemanasan pada salah satu kaki tikus dan dicek kadar BDNF pada kedua kelompok.	Beberapa penelitian yang telah meneliti BDNF dan TrkB di PFC dan hipotalamus dalam keadaan stres mendemonstrasikan peningkatan dan penurunan regulasi. Nyeri inflamasi meningkatkan mRNA TrkB dan ekspresi protein di dorsalis horn.

2	Razieh Kooshki , Mehdi Abbasnejad , Saeed Esmacili-Mahani , Maryam Raof 2018	The effect of CA1 administration of orexin-A on hippocampal expression of COX-2 and BDNF in a rat model of orofacial pain	Metode eksperimental pada Tikus jantan Wistar , dengan berat 230g - 255g dibagi menjadi 4 kelompok. Dengan intervensi disuntikan capsaicin (100ug) ke intra bibir, kemudian diukur kadar BDNF dan COX2.	orexin-A ke wilayah CA1 mampu menurunkan nyeri melalui peningkatan BDNF hipokampus namun tidak dapat memblokir transmisi rangsang nosiseptif trigeminal.
---	--	--	---	--

3	Saeed Esmaeili-Mahani ¹ , Maryam Raoof ^{2,3} , Mehdi Abbasnejad ¹ , Mahdieh Nourzadeh 2018	Changes in the levels of hippocampal BDNF expression are accompanied with inflammatory dental pain-induced learning and memory impairment	Metode eksperimental Pada kelompok tikus jantan wistar dibagi menjadi 3 kelompok. Pada kelompok satu disuntikan injeksi capsaicin (100ug) dan tidak, kemudian dicek perbedaan kadar BDNF.	Temuan ini menunjukkan bahwa nyeri pada inflamasi gigi menyebabkan gangguan fungsi hipokampus dengan penurunan kadar BDNF.
4	Youqing Huang 2018	Expression of BDNF in dorsal root ganglion of rats with bone cancer pain and its effect on pain behavior	Metode eksperimental pada 40 tikus betina yang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok kanker disuntikan PBS 256 sel pada tibial untuk membentuk sel kanker. Kemudian dicek kadar BDNF.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat ekspresi BDNF sedang meningkat secara signifikan pada kelompok kanker (p <0,05). Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekspresi BDNF mungkin terkait dengan perkembangan nyeri kanker tulang.
5.	S.Saffarpour M.Shaabani ¹ N.Naghdi ¹ M.Farahmandfar	<i>In vivo</i> evaluation of the hippocampal glutamate, GABA and the BDNF levels associated with spatial memory	Metode eksperimental pada 30 tikus jantan. Nyeri neuropatik dilakukan pengikatan pada nervus sciatic.	Temuan kami mengungkapkan bahwa terjadi penurunan konsentrasi glutamat dan kadar BDNF di hipokampus

	A.Janzadeh F.Nasirinezhad 2017	performance in a rodent model of neuropathic pain	Dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif dan kadar BDNF pada hari ke 14 dan 21	disertai dengan peningkatan kadar GABA pada tikus dengan nyeri neuropatik.
7	Amber C. Ocampo , Larry R. Squire and Robert E. Clark 2017	Hippocampal area CA1 and remote memory in rats	Penelitian ini menguji efek dari lesi CA1 pada tikus pada recent memory (1-3 hari) dan remote memory (31-33 hari) dengan memory water maze.	Semua hewan yang mengalami gangguan memori memiliki kerusakan signifikan pada CA1 hipokampus. Kerusakan rata – rata 80,2%

Pada penelitian ini akan dilakukan pengikatan pada gigi yang menyebabkan periodontitis dan pengukuran grimace sehingga menghasilkan nyeri kronik pada tikus. Kadar BDNF yang diukur pada penelitian ini melalui darah yang diambil pada arteri supraorbital. Pemeriksaan fungsi kognitif yang akan dilakukan pada tikus berupa memori spasial melalui morris water maze yang kemudian dibuktikan dengan patologi anatomi CA1 pada hipokampus tikus.

Pada beberapa penelitian sebelumnya untuk menimbulkan nyeri dapat dilakukan dengan mengikat saraf ischiadikus ataupun menyuntikan zat untuk menimbulkan inflamasi. Untuk menilai kadar BDNF juga dapat dilakukan melalui darah ataupun jaringan hipokampus.